CAPITOLUL IV

DIABETUL ZAHARAT

17. DIABETUL ZAHARAT

Maria Moța, Mihaela Eugenia Dincă

Diabetul zaharat (DZ) este o boala cronică, care necesită îngrijire medicală continuă şi educaţie permanentă pentru autoîngrijire, precum şi suport permanent pentru a preveni apariţia de complicaţii acute şi a reduce riscul complicaţiilor cronice[1].

Diagnosticul diabetului zaharat (DZ)

Diagnostic pozitiv de diabet zaharat-criterii:

- glicemie à jeun ≥126 mg/dl (recoltată la peste 8 ore de la ultima masă)
- HbA1c ≥6,5%
- glicemie ≥200 mg/dl în orice moment al zilei la subiectul simptomatic (poliurie, polidipsie, polifagie, scădere ponderală)
- glicemie ≥200 mg/dl la 2 ore de la încărcarea cu glucoză (TTGO)

Atunci când sunt simptome clinice de diabet (poliurie, polidipsie, polifagie, scădere ponderală) este suficientă o singură analiză modificată; dacă nu există simptomatologie specifică se impune prezenţa unei a doua valori modificate, într-o altă zi.

Diabet gestaţional: oricare din valorile de mai sus până la săptămâna 24 sau oricare (este suficientă o valoare) din valorile la TTGO, după săptămâna 24: glicemie à jeun ≥92 mg/dl; glicemie la 1 oră ≥180 mg/dl; glicemie la 2 ore ≥153 mg/dl[1, 2].

Categorii de risc crescut pentru diabet (prediabet)[1-4]:

- glicemie à jeun 110-125 mg/dl – se defineşte ca alterarea glicemiei à jeun sau glicemie bazală modificată (IFG = Impaired Fasting Glucose)
- glicemie de 140–199 mg/dl la 2 ore după încărcarea cu glucoză în cadrul hiperglicemiei provocate cu 75 g glucoză – se defineşte ca alterarea toleranţei la glucoză (IGT = Impaired Glucose Tolerance)
- HbA1c cu valoarea cuprinsă între 5,7-6,4%.

Clasificarea diabetului zaharat. Ultima clasificare a DZ datează din 1997, când la propunerea ADA (American Diabetes Association) s-a renunţat la clasificarea din

1985, care stabilea categoriile de DZ după tipul de tratament; această clasificare, adoptată de OMS în 1999, este o clasificare etiologică a DZ.

Clasificarea etiologică a diabetului zaharat[3, 5]

I. Diabet de tip 1, denumit anterior DZ insulinodependent, reprezintă 5-10% din totalul pacienţilor cu diabet; se caracterizează prin deficit absolut de insulină, dat de distrugerea celulelor beta. La aproximativ 90% dintre pacienţii cu DZ tip 1 distrugerea celulelor beta are cauze autoimune, markeri fiind autoanticorpi anti-GAD (glutamic acid decarboxylase), anti-celule beta, anti-insulina, anti-IA-2 (islet antigen 2 sau tirozin fosfataza) şi IA-2 beta. Se asociază cu sistemul HLA DQA şi DQB[2, 5]. Aproximativ 10% din DZ de tip 1 nu are evidenţe de autoimunitate şi a fost denumit idiopatic; nu se asociază cu sistemul HLA. Dozarea insulinemiei şi a peptidului C sunt necesare pentru a stabili dacă anumiţi pacienţi au DZ de tip 1.

II. Diabet de tip 2, denumit anterior DZ neinsulinodependent, apare prin alterarea progresivă a secreţiei de insulină, pe un fond de insulinorezistenţă; reprezintă peste 90% din toate cazurile; este tipic pentru persoane supraponderale şi obeze, cu vârsta peste 30 de ani (dar poate să apară la orice vârstă, inclusiv la copii) şi care au un istoric familial pozitiv; nu au anticorpi caracteristici DZ de tip 1. DZ de tip 2 progresează în timp, astfel încât după 15 ani de evoluţie peste 80% dintre pacienţi necesită insulină pentru a se echilibra. Aproximativ 10% dintre pacienţii diagnosticaţi cu DZ tip 2 prezintă LADA (Diabet Autoimun Latent al Adultului): aceştia au o vârstă de 30-40 de ani, au greutate normală (nu totdeauna) şi după luni - ani (uneori peste 10 ani) prezintă insulinodependenţă; au anticorpi anti-GAD şi/sau anticelule insulare (ICA); prezintă alele HLA de susceptibilitate şi nu au antecedente eredocolaterale de DZ de tip 2[5].

III. Alte tipuri specifice de diabet, numite anterior DZ secundar, reprezintă 1-2% din toate cazurile de diabet[2, 5]:

A. Defecte genetice ale funcţiei beta-celulare, transmise de obicei autosomal dominant, cu debut, în general, sub 25 de ani; scade secreţia de insulină, nu acţiunea ei, fără cetoză, fără necesar de insulină 2-5 ani. Din acest grup fac parte sindroamele MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), cunoscându-se până acum 6 anomalii genetice care generează acest tip de DZ. Afectarea ADN Mitocondrial se transmite de mamă şi se însoţeşte de surditate; acest tip de DZ apare în jurul vârstei de 40 de ani, agravându-se progresiv.

B. Modificări genetice în acţiunea insulinei: Insulinorezistenţa tip A (apare la femei, se însoţeşte de virilizare, ovare polichistice, *Acanthosis nigricans*); Leprechaunism şi Sindrom Rabson – Mendenhall (ambele apar la copii, au insulinorezistenţă extremă, prin mutaţii ale genei receptorului insulinic); Diabet lipoatrofic (anomalie de transmitere a semnalului postreceptor).

C. Boli ale pancreasului exocrin: pancreatite, traumă/pancreatectomie, neoplasm, fibroză chistică, hemocromatoză, pancreatopatie fibrocalculoasă.

D. Endocrinopatii: acromegalie, sindrom Cushing; glucagonom, feocromocitom, hipertiroidism, somatostatinom, aldosteronom.

E. Indus de medicamente sau substanţe chimice: Vacor, pentamidină, acid nicotinic, glucocorticoizi, hormoni tiroidieni, diazoxid, agonişti beta-adrenergici, tiazide, dilantin, alfa-interferon, tratamentul HIV/AIDS etc.

F. Infecţii: rubeolă congenitală, citomegalovirus, altele.

G. Forme neobişnuite de mediere imună a diabetului: sindromul „Stiff-man" (om rigid), anticorpi anti-receptor insulinic etc.

H. Alte sindroame genetice, adeseori asociate cu diabet: sindromul Down, sindromul Klinefelter, sindromul Turner, sindromul Wolfram, ataxia Friedreich, coreea Huntington, sindromul Lawrence-Moon-Biedel, distrofia miotonică, porfiria, sindromul Prader-Willi.

IV. Diabetul gestaţional: este reprezentat de orice perturbare a glicemiei care este diagnosticată în timpul sarcinii: DZ, alterarea glicemiei à jeun, scăderea toleranţei la glucoză. Întrucât o mare parte dintre femeile diagnosticate cu DZ gestaţional pot avea DZ de tip 2 anterior sarcinii, se recomandă ca după naştere, la 6-12 săptămâni, să se efectueze o hiperglicemie provocată cu 75 g de glucoză, pentru a verifica persistenţa DZ. DZ gestaţional apare la aproximativ 7% dintre femeile gravide[5].

La o parte dintre pacienţi nu se poate decide exact tipul de DZ: pacienţii consideraţi a avea DZ de tip 2 se pot prezenta cu cetoacidoză; de asemenea, pacienţii care au DZ de tip 1 pot prezenta o instalare lentă, deşi au markeri autoimuni prezenţi; uneori timpul este acela care decide tipul de diabet.

Complicaţiile acute ale diabetului zaharat

Cetoacidoza diabetică (CAD)

CAD este o acidoză metabolică, indusă de creşterea producţiei corpilor cetonici (acidul acetoacetic şi acidul betahidroxibutiric), paralel cu scăderea degradării şi eliminării lor; procesul este secundar intensificării proceselor de lipoliză şi proteoliză, în condiţiile unui deficit major de insulină[2, 6]. Incidenţa reală a CAD este dificil de apreciat, fiind estimată la 4,6-8 episoade la 1000 pacienţi/an. Este mai frecventă în DZ tip 1 (coma „inaugurală" din momentul diagnosticului sau la un pacient cunoscut cu DZ tip 1), dar poate complica şi DZ tip 2, în prezent a unor circumstanţe favorizante[2, 6].

Etiopatogenie

CAD este rezultatul mai multor mecanisme, cele mai importante fiind deficitul absolut sau relativ de insulină endo- sau exogenă şi excesul hormonilor de contrareglare (glucagon, catecolamine, cortizol, factor de creştere);

Circumstanţe favorizante: deficit absolut de insulină (diagnosticul DZ tip 1); deficit relativ de insulină: subdozarea sau întreruperea administrării insulinei exogene; defectarea pompelor de insulină; creşterea necesarului de insulină (factori infecţioşi, intervenţii chirurgicale, infarct miocardic sau accident vascular, stres psihic, sarcină); iatrogen (simpatomimetice, corticoterapie)[2, 6].

Mecanisme patogenice

Constelaţia metabolică a CAD este caracterizată de: a) hiperglicemie, secundară scăderii utilizării periferice asociată cu creşterea producţiei de glucoză prin glicogenoliză şi neoglucogeneză; b) acidoză metabolică, prin acumularea corpilor cetonici, rezultaţi în urma unui proces excesiv de oxidare hepatică a acizilor graşi liberi, rezultaţi în urma lipolizei (în mod normal supresată de insulină); c) deshidratare variabilă, în funcţie de stadiul evolutiv (extracelulară, intracelulară sau globală) secundară pierderilor lichidiene pe cale renală (diureză osmotică indusă de glicozurie şi cetonurie) şi extrarenală (polipnee, vărsături); d) alterarea homeostaziei electroliţilor plasmatici (Na^+, K^+, Cl^-, secundar pierderilor renale, deshidratării, acidozei şi insulinopeniei); e) dislipidemie cu hipertrigliceridemie, secundară excesului de acizi graşi liberi[2, 6].

Coma acidocetozică reprezintă o urgenţă metabolică severă[2, 6].

Perioada prodromală se caracterizează prin poliurie, polidipsie, scădere ponderală, astenie fizică progresivă, tulburări digestive, instalate fie în plină sănătate aparentă (diagnosticul DZ tip 1) fie la un pacient cunoscut cu DZ, în prezenţa circumstanţelor favorizante menţionate.

Perioada de stare se caracterizează prin:

- elemente clinice: hipotonie musculară, adinamie, stare de conştienţă alterată în grade variabile (de la obnubilare la comă vigilă), tegumente şi mucoase deshidratate (pliu cutanat persistent, limbă prăjită), globi oculari înfundaţi în orbite (moi şi depresibili antemortem), polipnee (respiraţie Kussmaul) cu halenă acetonemică, tahicardie, tensiune arterială cvasinormală sau colaps (tardiv), dureri abdominale (mimând uneori abdomenul acut), vărsături, uneori în zaţ de cafea, ileus dinamic;
- elemente paraclinice: hiperglicemie peste 250 mg/dl, glicozurie, cetonurie, acidoză metabolică [pH mai mic de 7,20; exces baze peste -15 mEq/l; bicarbonat sub 10 mEq/L (tabelul 17.1); deficit anionic peste 10 mmol/l; cetonemie peste 30 mEq/l]; natremie normală, scăzută sau fals scăzută (hiponatremie de diluţie); potasemie scăzută, normală, fals normală sau crescută; osmolaritate plasmatică peste 310 mOsm/l; leucocitoză cu neutrofilie; retenţie azotată (azotemie extrarenală).

Tabelul 17.1. Stadializarea CAD, pe baza parametrilor Astrup (pH, baze exces, rezervă alcalină)

Parametri	CA incipientă	CA moderată	CA avansată (precomă)	CA severă (comă)	Valori normale
pH	Normal	7,31-7,35	7,30-7,21	<7,20	7,35-7,45
Exces baze	-2/-5 mEq/l	-5/-10 mEq/l	-10/-15 mEq/l	>-15 mEq/l	+/-2 mEq/l
RA	21–24 mEq/l	16 –20 mEq/l	11–15 mEq/l	<10 mEq/l	24–27 mEq/l

Diagnostic pozitiv (elemente cardinale):

Anamnestic: poliurie, polidipsie, scădere ponderală, greaţă, vărsături, astenie la un pacient cunoscut cu DZ, de obicei insulinodependent, în prezenţa factorilor precipitanţi sau la o persoană aparent sănătoasă, de obicei tânără (DZ tip 1).

Evaluare clinicoparaclinică: stare de deshidratare accentuată, respiraţie Kussmaul cu miros de acetonă, tulburări ale stării de conştienţă asociate cu hiperglicemie, acidoză metabolică, tulburări hidroelectrolitice, hiperosmolaritate, glicozurie, cetonurie.

Diagnostic diferenţial

1. Acidoze de alte cauze: intoxicaţii (etanol, metanol, aloxan, rodenticide) sau medicamente (salicilaţi, sedative şi hipnotice, opiacee)
2. Cetoza de foame
3. Acidoze metabolice (uremică, lactică)
4. Come de alte etiologii (neurologică, hepatică, endocrină, hipercapnică)
5. Alte complicaţii acute metabolice ale diabetului zaharat.

Tratament

Tratament profilactic: profilaxia primară vizează combaterea factorilor favorizanţi, în special prin instruirea corectă a pacientului privind noţiuni despre boală, dietă, insulinoterapie, controlul metabolic şi automonitorizare, semnificaţia simptomelor şi semne-

lor ce anunţă decompensarea; profilaxia secundară presupune combaterea complicaţiilor induse de tratamentul intempestiv al comei acidocetozice (edem cerebral, hipoglicemie, hipopotasemie, alcaloză hipocloremică, edem pulmonar, tulburări de ritm, complicaţii tromboembolice, complicaţii infecţioase).

Tratamentul curativ: restabilirea metabolismului intermediar; reechilibrarea hidroelectrolitică, menţinerea echilibrului acidobazic, susţinerea stabilităţii hemodinamice, combaterea factorilor precipitanţi.

Pacientul va fi spitalizat de urgenţă într-o secţie de profil, abord venos şi/sau central (monitorizarea presiunii venoase centrale), monitorizarea curbelor fiziologice (diureză, TA, temperatură, frecvenţă respiratorie), monitorizare biologică (glicemie, glicozurie, cetonemie/cetonurie, creatinină, ionogramă serică şi urinară, parametri Astrup, osmolaritate plasmatică, transaminaze, amilază serică şi urinară, ECG). Măsurile specifice se aplică simultan şi vizează combaterea factorilor precipitanţi, asociată cu[2, 6]:

- combaterea hiperglicemiei cu insulină rapidă sau ultrarapidă, în bolus iniţial (0,1-0,3 UI/kg) urmată de perfuzie i.v. (0,1 UI/kg/oră) până la dispariţia cetonuriei; după aceasta se poate trece la administrarea insulinei subcutanat;
- echilibrarea hidroelectrolitică: corectarea în 24 ore a deficitului hidric (5-10 litri), cu soluţii perfuzabile NaCl 4,5‰ (Na^+ normal sau crescut), NaCl 9‰ (Na^+ scăzut), soluţii glucozate 5-10%, corectate cu insulină (la glicemie sub 250 mg/dl); ritmul de administrare depinde de statusul hemodinamic, prezenţa sau absenţa insuficienţei cardiace, diureză şi este de 1 litru în prima oră, apoi de 1 litru în 2 ore, apoi 1 litru în 3 ore, ulterior 250-500 ml/oră în următoarele ore, până la un total de 5–10 l/24 oră;
- corectarea deficitului de K^+ începe după minimum o oră de tratament (insulinoterapia, corectarea acidozei şi refacerea volemică duc la scăderea K^+), cantitatea corelându-se cu valorile ionogramei, prezenţa diurezei şi aspectul ECG; se administrează KCl 1-2 g în 250 ml ser fiziologic sau glucoză izotonă;
- combaterea acidozei se face atunci când pH-ul este mai mic de 7, utilizând bicarbonatul de sodiu, cantitatea fiind 1/3 din deficitul calculat;
- susţinerea echilibrului hemodinamic se face prin reechilibrare hidroelectrolitică adecvată, paralel cu insulinoterapie; în prezenţa tendinţei la colaps se utilizează macromolecule, plasmă, hidrocortizon hemisuccinat.

Prognosticul depinde de vârstă, durata bolii, prezenţa comorbidităţilor (infarct miocardic, pancreatită, septicemie etc.) şi a complicaţiilor cronice; elemente de prognostic infaust sunt coma profundă, oligo-anuria, colapsul hemodinamic, hipotermia. Pentru persoanele tinere, fără complicaţii/comorbidităţi prognosticul este bun, starea de urgenţă fiind remisă în 24 ore. Mortalitatea este sub 5%, fiind corelată mai puţin cu anomaliile metabolice şi mai mult cu comorbidităţile şi factorii precipitanţi[2,6].

Coma hiperosmolară diabetică (CHOD)

CHOD este una dintre cele mai grave complicaţii ale DZ, instalată pe un anumit teren şi se caracterizează prin hiperglicemie severă, hiperosmolaritate plasmatică peste 340 mOsm/l, deshidratare accentuată, absenţa cetoacidozei şi mortalitate ridicată[2, 6].

Etiopatogenie: apare, de obicei, la pacienţi cu DZ tip 2 necunoscut sau neglijat, vârstnici, cu complicaţii şi comorbidităţi, cu alterarea capacităţilor fizice şi mentale, instituţionalizaţi sau singuri. *Factorii favorizaţi pot fi:* factori care duc la hipergli-

cemie (subdozarea insulinei exogene, creşterea necesarului de insulină, scăderea iatrogenă a secreţiei de insulină cu beta-blocante sau tiazidice, scăderea consumului periferic de glucoză în anestezie, hipoxie sau hipotermie, aport exogen crescut de glucoză) sau/şi - factori care produc deshidratare (alterarea senzaţiei de sete, diuretice, pierderi lichidiene prin vărsături sau diaree). Hiperglicemia are valori mari, uneori peste 1000 mg/dl, secundar deficitului insulinic, scăderii utilizării periferice şi creşterii producţiei hepatice de glucoză; există însă suficientă insulină pentru a preveni lipoliza şi cetogeneza.

Hiperosmolaritatea poate fi pur hiperglicemică sau mixtă, predominent hiperglicemică sau predominent hipernatremică; deshidratarea este globală, cu predominanţă intracelulară şi este secundară hiperosmolarităţii şi poliuriei osmotice; natremia poate fi crescută sau fals normală ori fals scăzută (hiponatremie de diluţie). Kaliemia poate fi scăzută (poliurie osmotică) sau fals normală, prin ieşirea K^+ din celule[2, 6].

Tablou clinic

Debutul este insidios, cu perioadă prodromală variabilă (zile, săptămâni), cu poliurie fără sete, astenie fizică progresivă, scădere ponderală.

Perioada de stare: stare de deshidratare accentuată, hipertermie, tulburări neurologice diverse (mioclonii, convulsii, nistagmus), torpoare sau comă profundă, colaps (prognostic infaust) asociate cu hiperglicemie, glicozurie, hiperosmolaritate plasmatică, hiponatremie, hipopotasemie, azotemie extrarenală.

Diagnosticul pozitiv se face anamnestic (teren predispus, factori favorizanţi), clinic (deshidratare, tulburări neurologice, alterarea stării de conştienţă) şi paraclinic (hiperosmolaritate, hiperglicemie importantă, tulburări electrolitice).

Diagnosticul diferenţial se face cu comele de altă etiologie (neurologică, hepatică, postraumatică, infecţioasă etc.), cu stările de deshidratare de alte etiologii (privare de apă, pierderi digestive, renale) şi cu CAD.

Tratament

Profilaxia primară vizează combaterea factorilor precipitanţi la un pacient cu DZ vârstnic.

Profilaxia secundară vizează evitarea complicaţiilor, în special a deshidratării (complicaţii tromboembolice, CID, colaps cardiovascular, insuficienţă renală acută).

Tratamentul curativ presupune[2, 6]:

- combaterea hiperglicemiei prin insulinoterapie, pe aceleaşi principii ca în CAD; se evită scăderea prea bruscă pentru a preveni edemul cerebral şi colapsul cardiovascular;

- reechilibrarea hidroelectrolitică: cu soluţii saline hipotone (NaCl 4,5 g‰) şi soluţii glucozate 5-10% când glicemia scade sub 300 mg/dl, corectate corespunzător cu insulină, administrate i.v., sub controlul presiunii venoase centrale; cantitatea de soluţii perfuzabile este de 6-10 litri/24 de ore, din care jumătate în primele 6-8 ore. Simultan se administrează K^+, 1 g la 2 ore, sub controlul ionogramei;

- tratament asociat: antibioterapie, heparinoterapie, macromolecule, plasmă, hidrocortizon hemisuccinat.

Prognosticul depinde de vârsta şi starea biologică anterioară, prezenţa comorbidităţilor, a factorilor favorizanţi şi a complicaţiilor potenţiale din perioada de stare. Mortalitatea este apreciată la peste 50%.

Acidoza lactică (AL)

Este o complicaţie metabolică gravă a DZ, caracterizată printr-o stare de acidoză metabolică secundară acumulării sanguine a acidului lactic, în condiţii favorizante.

Etiopatogenie

În condiţii de hipoxie şi anaerobioză lactatul este un deşeu metabolic neutilizabil, cu eliminare renală aproape nulă; hiperlactacidemia induce acidoză metabolică, care accentuează hipoxia, rezultând astfel un cerc vicios.

Factori precipitanţi: infarct miocardic, infarct mezenteric, insuficienţă cardiacă, insuficienţă respiratorie, anemie severă; administrare de medicamente (biguanide, salicilaţi, antiretrovirale, anestezice şi hipnotice) sau substanţe toxice (etanol, metanol, etilenglicol, propilenglicol); septicemii, insuficienţă hepatică, insuficienţă renală, afecţiuni maligne[2, 6].

Tablou clinic

Perioada prodromală este inconstantă şi necaracteristică: astenie musculară progresivă, crampe musculare, dureri abdominale difuze, vărsături.

Perioada de stare: astenie musculară severă, dureri abdominale difuze, greaţă, vărsături, alterarea stării de conştienţă, respiraţie Kussmaul (fără miros de acetonă), tahicardie, tendinţă la colaps, oligoanurie asociată cu acidoză metabolică (scăderea rezervei alcaline sub 10 mEq/l, pH sub 7,1) cu deficit anionic peste 20 mEq/l, lactacidemie peste 5 mEq/l, raport acid lactic/acid piruvic crescut peste 10/1, hiperglicemie moderată, +/- hipercetonemie, retenţie azotată.

Diagnosticul pozitiv: existenţa factorilor precipitanţi ai unei hipoxii tisulare, asociaţi cu o stare de acidoză metabolică severă, cu deficit anionic mare şi hiperlactacidemie.

Diagnosticul diferenţial se face cu acidozele metabolice din alte afecţiuni şi cu CAD.

Tratament: combaterea factorilor precipitanţi, stabilizare hemodinamică, restaurarea perfuziei şi oxigenării tisulare, combaterea acidozei.

Măsurile terapeutice presupun refacerea volemiei prin administrarea de soluţii saline 9‰, dextran, plasmă, sânge, asociate cu amine vasoactive (dopamină, dobutamină); combaterea acidozei cu bicarbonat de sodiu 14‰, cantitatea utilizată fiind de 1/3-1/2 din deficitul calculat; oxigenoterapie; îndepărtarea lactatului prin dializă.

Prognosticul este sever, mortalitatea fiind de 30-70%[2, 6].

Hipoglicemiile

Hipoglicemia este definită prin triada Whipple (scăderea glicemiei sub 70 mg/dl, simptome şi semne specifice şi remisia simptomatologiei după aport de glucide).

Etiopatogenie

Factori precipitanţi:

- lipsa sau insuficienţa aportului hidraţilor de carbon (HC), în relaţie cu tratamentul insulinic sau noninsulinic (sulfoniluree, glinide);
- consum energetic crescut, necorelat cu aportul de HC, în prezenţa tratamentului insulinic sau noninsulinic; consumul de alcool, asociat sau nu cu exerciţiul fizic;
- insuficienţa renală, insuficienţa hepatică, insuficienţa corticosuprarenală;
- alte medicamente asociate cu insulină sau sulfoniluree: aspirină, antiinflamatorii nesteroidiene, fibraţi etc.

Scăderea glicemiei sub valorile admise ca normale antrenează un răspuns neurohormonal important, cu rolul de a restaura nivelul normal al glicemiei (hormonii de contrareglare: catecolamine, glucagon, cortizol, hormon de creştere). La pacientul cu DZ, şi mai ales la cel cu durată mare a bolii, răspunsul de contrareglare poate fi alterat[2, 6].

Tablou clinic

Elementele clinice ale hipoglicemiilor se pot grupa în: *semne de activare simpatoadrenergică* (tahicardie, paloare, transpiraţii, foame, anxietate, iritabilitate, nervozitate) şi *semne neuroglicopenice*: somnolenţă, hipotonie, ataxie; pierderea stării de conştienţă, mişcări primitive, contracţii tonico-clonice, midriază (etapa subcortico-diencefalică); spasticitate tonică, Babinski bilateral (etapa mezencefalică); comă profundă, respiraţie superficială, miază, abolirea reflexului fotomotor, hipotermie (etapa miencefalică). Tabloul clinic este variabil, în funcţie de durata bolii, de durata hipoglicemiei sau de intervenţia mecanismelor de contrareglare, putând fi prezente atât elemente secundare activării simpatoadrenergice, cât şi elemente specifice neuroglicopeniei.

Diagnosticul pozitiv rezultă din coroborarea elementelor anamnestice (DZ cunoscut, prezenţa factorilor precipitanţi, tablou clinic polimorf, glicemie sub 70 mg/dl, absenţa glicozuriei, a cetonuriei şi a acidozei.

Diagnosticul diferenţial se face cu celelalte complicaţii acute ale DZ.

Tratament

Profilaxia vizează combaterea factorilor precipitanţi. Tratamentul curativ presupune administrarea de glucagon 1 mg asociat cu soluţii glucozate 33% i.v. sau 50% în perfuzie[2, 6].

Complicaţii cronice ale diabetului zaharat[1, 2, 6-8]

Prelungirea vieţii pacienţilor cu diabet spre normal, după 90 de ani de la descoperirea insulinei, ne aduce argumente tot mai clare că DZ este o boală a întregului organism. În DZ dezechilibrat cronic pot fi afectate toate căile metabolice, toate celulele, ţesuturile, organele, iar amploarea acestor modificări este strâns legată de: durata DZ, gradul de dezechilibru metabolic, moştenirea genetică. DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) a demonstrat că un bun control al glicemiei împiedică apariţia complicaţiilor cronice ale DZ sau le întârzie apariţia şi evoluţia, în principal prin ameliorarea tulburărilor metabolice. Se iau în calcul factori genetici de susceptibilitate sau de protecţie, întrucât sunt şi situaţii în care complicaţiile cronice nu apar la pacienţi permanent dezechilibraţi sau apar la pacienţi permanent echilibraţi.

Factori implicaţi în apariţia complicaţiilor cronice ale DZ:

• Factorul genetic (gena ce codifică enzima de conversie a angiotensinei, situată pe cromozomul 17; gena apoproteinei E, situată pe cromozomul 19, care prezintă la unii pacienţi cu DZ izoforme cu potenţial aterogen; gena apo (a), care este implicată în relaţia dintre creşterea lipidelor plasmatice şi trombogeneză).

• Vârsta înaintată.

• Modificări lipidice: Dislipidemia (DLP) se întâlneşte la peste 50% dintre pacienţii dezechilibraţi metabolic şi la 25% dintre cei echilibraţi. În DZ apare o DLP înalt aterogenă, datorită modificărilor calitative ale lipoproteinelor, care se adaugă la modificările cantitative: creşterea LDL mici şi dense, intens aterogene (care se glicozilează şi se oxidează mult mai facil), modificarea raportului dintre ApoA şi Apo B etc.

• HTA, fumatul, anemia sunt factori ce favorizează aceste complicaţii.

• Glucotoxicitatea, indusă de hiperglicemia cronică; gravitatea leziunilor microangiopatice este direct proporţională cu durata hiperglicemiei şi mărimea ei (DCCT). Termenul de glucotoxicitate este impropriu; ea determină forţarea unor căi metabolice anormale, cum ar fi: *glicozilarea proteinelor*, acumularea intermediarilor *căii poliol*, producţia excesivă de *radicali oxizi* etc.

• Modificări hemoreologice şi hemostatice. Datorită glicozilării proteinelor membranare şi a hemoglobinei, eritrocitele la pacienţii cu DZ sunt mai rigide. Agregarea trombocitară este crescută, în DZ există o sinteză crescută de tromboxan plachetar, de fibrinogen, factor Von Wilebrandt, factor VII, VIII şi X; scade fibrinoliza, heparansulfatul, prostaciclina, creşte proteina C şi trombomodulina.

• Perturbări la nivelul proteinkinazelor: Proteinkinaza C (PKC) este activată de hiperglicemie, ea fiind implicată în creşterea sintezei componentelor matriceale, a citokinelor; creşterea contractilităţii, permeabilităţii şi proliferării vasculare, implicare în fenomenul de insulinorezistenţă etc.

• Factorii de creştere (*growth factors* - GF): alături de interleukine (IL) şi factorul de necroză tumorală (TNF).

• Teoria inflamatorie a complicaţiilor cronice este tot mai mult discutată.

• Insulinorezistenţa este tot mai implicată în apariţia complicaţiilor cronice.

Microangiopatia diabetică

Microangiopatia diabetică interesează capilarele, arteriolele, venulele, fiind specifică DZ de lungă durată, având ca manifestare perturbarea membranelor bazale capilare, care nu îşi mai îndeplinesc rolul de barieră fiziologică. Perturbarea este ubicuitară, manifestându-se clinic la nivelul retinei, glomerulilor renali, nervilor.

Nefropatia diabetică

Prin nefropatie diabetică se înţelege totalitatea manifestărilor anatomo-clinice şi funcţionale ale parenchimului renal care apar în cursul evoluţiei DZ. Apare la 20-40% dintre pacienţii cu DZ şi este principala cauză a bolii cronice de rinichi (BCR). La baza acestor manifestări stau modificări microangiopatice, macroangiopatice şi cauze infecţioase. Caracteristică diabetului este microangiopatia, care se manifestă ca glomerulosclerozăă Kimmelstiel-Wilson.

Aceste leziuni se asociază şi participă fiecare cu pondere diferită, de la un caz la altul dând un tablou clinic foarte variat, cunoscut sub numele de nefropatie diabetică complexă de tip Wilson-Marble-Root, numită în ultimii ani boală renală diabetică (BRD). BRD în DZ tip 2 poate să nu respecte toate stadiile, frecvent HTA se asociază mai precoce, se poate ajunge la insuficienţă renală cronică (IRC) fără a se trece prin proteinurie.

Clasificarea nefropatiei diabetice (Mogensen 1988, revizuită în 1999 şi în 2000):

- Stadiul I, de hiperfuncţie/hiperfiltrare glomerulară: rinichi de volum crescut, membrană glomerulară cu grosime normală, clearance la creatinină peste 150 ml/min; albuminurie, TA normale.

- Stadiul II, "silenţios": membrană bazală glomerulară îngroşată, mezangiu expansionat, normoalbuminurie, clearance la creatinină normal/crescut, TA normală/uşor crescută.

- Stadiul III, nefropatia diabetică incipientă: modificări de structură mai mari decât în stadiul anterior, clearance la creatinină normal sau încă crescut, microalbuminurie persistentă (20-200 μg/min).

- Stadiul IV, nefropatia diabetică clinică sau patentă ("overt"): scleroză glomerulară severă şi hipertrofie a nefronilor restanţi, albuminuria în stadiul precoce este peste 200 μg/min (>300 mg/24 de ore) cu tendinţă permanentă de creştere; filtratul glomerular: în stadiul incipient poate fi crescut, scăzând progresiv sub 100 ml/min în stadiul intermediar sau sub 70 ml/min în stadiul avansat. Din stadiul intermediar apare IRC, apare HTA din faza precoce, care creşte cu 5 mmHg/an.

- Stadiul V, de IRC terminală: scleroză glomerulară totală, filtrat glomerular scăzut, sub 10 ml/min/1,73 m^2, proteinurie în scădere, ureea urinară sub 10 g/zi, TA crescută, durata acestui stadiu este de ordinul lunilor.

Relativ recent însă, s-a adoptat o nouă abordare a bolii cronice de rinichi (inclusiv diabetice), pe baza modificărilor ratei filtrării glomerulare estimate (eRFG) şi a raportului albumină/creatinină, persistente pe o perioadă mai mare de 3 luni[7]. Ghidul KDIGO din 2012 a elaborat o diagramă a prognosticului bolii cronice de rinichi, luând în considerare cele două elemente (figura 17.1).

Prognosticul BCR în funcţie de eRFG şi raportul albumină/creatinină urinare KDIGO 2012				Categorii de albuminurie persistentă		
				A1 Normal-uşor crescută <30 mg/g <3 mg/mmol	A2 Moderat crescută 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	A3 Sever crescută >300 mg/g >30 mg/mmol
Categorii de RFG (ml/min/1,73 m^2)	G1	Normală sau crescută	≥90			
	G2	Uşor crescută	60-89			
	G3a	Uşor-moderat scăzută	45-59			
	G3b	Moderat-sever scăzută	30-44			
	G4	Sever scăzută	15-29			
	G5	Insuficienţa renală	<15			

Verde: risc scăzut; Galben: risc moderat crescut; Portocaliu: risc crescut; Roşu: risc foarte crescut

Figura 17.1. Prognosticul BCR

Tratament[6, 7]

- optimizarea stilului de viaţă: renunţarea la fumat, dieta hipoproteică când apare albuminuria (0,6-0,8 g/kg corp/zi), hiposodată când apar HTA şi/sau edeme (sub 5 g NaCl/zi);

- controlul strict al TA: ţinte <130/80 mmHg, iar când proteinuria este prezentă, <125/75 mmHg;
- echilibrare glicemică.

Retinopatia diabetică

Retinopatia diabetică (RD) este o complicaţie specifică a DZ tip 1 şi a DZ tip 2. După 20-30 de ani de evoluţie a DZ majoritatea bolnavilor au, în grade variate, RD; creşte ca frecvenţă paralel cu durata DZ, apare la ambii ochi, cu leziuni de gravitate asemănătoare[2].

Stadiile evolutive ale retinopatiei[6]:

- RD neproliferativă: dilatare capilară, microanevrisme, hemoragii, exsudate;
- RD preproliferativă şi proliferativă: leziunile anterioare mai extinse, zone de ischemie, neovase, risc de glaucom neovascular;
- RD proliferativă complicată: hemoragie in vitros, dezlipire de retină.

Maculopatia[6]

- maculopatie edematoasă (edem macular localizat, înconjurat de exsudate sau edem macular difuz al regiunii centrale, cistoid sau necistoid);
- maculopatie ischemică: este cea mai severă, apare prin ocluzia capilarelor maculare.

Diagnosticul retinopatiei diabetice[2, 5] se efectuează prin: examenul fundului de ochi, angiografia cu fluoresceină (evidenţiază modificări ce nu pot fi sesizate de examenul fundului de ochi), fluorometria vitreană, electroretinograma.

Tratamentul retinopatiei diabetice[2, 5, 6]

- Tratament medical: echilibrarea DZ, tratamentul HTA şi al DLP.
- Tratament laser: panfotocoagulare, se indică în toate retinopatiile proliferative şi în cele preproliferative, când există risc de agravare rapidă (sarcină, echilibrare rapidă a glicemiei, pubertate, adolescenţă); fotocoagulare focală, când apar exsudate datorită leziunilor microvasculare; fotocoagulare în grilă, în edemul macular difuz.
- Tratament chirurgical: vitrectomie (dezlipirea de retină şi hemoragia vitreană).
- Injecţii in vitros cu corticoizi (edem macular refractar) sau cu anti-factor de creştere vasculară (VGF) (în neovase).

Neuropatia diabetică

Reprezintă ansamblul tulburărilor neurologice ce apar în cadrul DZ şi se datorează acestuia. Trebuie excluse bolile neurologice diverse, discopatia etc.; este cea mai precoce şi frecventă complicaţie a DZ, după 20 de ani ea existând practic la toţi pacienţii.

Mecanismele prin care hiperglicemia poate determina neuropatie diabetică: ischemice (vascular, hipoxic) şi metabolice.

Clasificarea neuropatiei - bazată pe tabloul clinic

Polineuropatia diabetică: mecanism patogenetic principal - tulburările metabolice.
- Polineuropatie diabetică distală, somatică, predominent senzitivă sau motorie.
- Polineuropatie diabetică autonomă.

Neuropatia focală şi multifocală: are ca principal mecanism patogenetic ischemia
- Neuropatia craniană (nerv III, IV, VI, VII)
- Mononeuropatie: nerv median, ulnar, radial, femural, peroneal etc.
- Mononeuropatia trunchiului
- Radiculopatia

- Neuropatia proximală motorie asimetrică (amiotrofia)
- Mononeuropatia multiplă.

Forme mixte

Polineuropatia diabetică

- Afectează iniţial nervii lungi, cu apariţia acuzelor în regiunea distală a membrelor inferioare „în şosetă", mai rar la nivelul membrelor superioare „în mănuşă".
- Acuze: parestezii, senzaţie de rece a extremităţilor, amorţeli, dureri foarte intense, alterarea sensibilităţii vibratorii, termice, dureroase, tactile, abolirea reflexelor osteotendinoase, scăderea vitezei de conducere nervoasă, scăderea forţei musculare, atrofii musculare, apariţia de tulburări trofice – ulcerul plantar.
- În timp apare osteoartropatia diabetică, piciorul Charcot, frecvente ulcere neuropate.
- Prevenţie: asigurarea unui bun control metabolic.

Neuropatia autonomă este foarte des întâlnită în DZ cu evoluţie prelungită, putând pune în pericol viaţa bolnavilor. Manifestări frecvente:

- Cardiovasculare: hipotensiune ortostatică, tahicardie, cardiopatie ischemică nedureroasă, aritmii, moarte subită, accidente anestezice, edeme ale membrelor inferioare.
- Gastrointestinale: tulburări esofagiene, gastropareză, hipotonie a veziculei biliare, diaree predominent nocturnă, incontinenţă fecală, constipaţie etc.
- Genito-urinare: disfuncţie erectilă, ejaculare retrogradă, vezică neurogenă.
- Respiratorii: apnee de somn.
- Tulburări sudorale: apar prin afectarea sistemului nervos simpatic; iniţial apare hipersudoraţie în jumătatea superioară a corpului şi anhidroză în jumătatea inferioară, ulterior instalându-se anhidroza şi în jumătatea superioară.
- Tulburări pupilare, cu lipsa adaptării la stimuli luminoşi.
- Tulburări neuroendocrine, cu scăderea catecolaminelor, putând duce la hipoglicemii severe, întrucât aceşti bolnavi nu vor mai prezenta semnalul de alarmă în caz de hipoglicemie (transpiraţii reci, tremurături, anxietate).

Investigaţii necesare pentru stabilirea diagnosticului de neuropatie: viteza de conducere nervoasă, pragul sensibilităţii termice, pragul de electropercepţie, de percepţie vibratorie, bradicardizare în inspir profund, răspunsul fotopletismografic vasoconstrictor, hipotensiune ortostatică, pupilometrie, timpul de golire gastrică.

Prevenţie: un bun control al diabetului

Tratament: controlul diabetului, analgezice, anticonvulsivante, antidepresive, benzodiazepine etc.

Macroangiopatia diabetică[2, 5, 6]

Macroangiopatia diabetică este practic ateroscleroza, proces ce afectează arterele elastice şi musculare; o altă modalitate a macroangiopatiei este reprezentată de mediocalcoza Mönckeberg, care apare aproape exclusiv la pacienţii cu diabet; este mai precoce, în medie cu 10 ani faţă de nediabetici, mai severă, egalizează sexele, este de 2-4 ori mai frecventă, mai distală; pe lângă factorii etiopatogenici cunoscuţi ai aterosclerozei, în diabet se adaugă: frecvenţa crescută a DLP, creşterea agregabilităţii şi adezivităţii plachetare, leziunile endoteliului arterial, exacerbarea coagulării, asocierea mai frecventă a HTA, obezităţii, posibila aterogenitate a insulinei; este ubicuitară, dar gravitatea ei este dată în special de localizarea cardiacă (cardiopatia ischemică), cerebrală (boala vasculară cerebrală) şi periferică (arteriopatia membrelor inferioare).

Cardiopatia ischemică cronică (CIC)

De 2-3 ori mai frecventă, mai precoce, şi mai severă decât la nediabetici; apare cu aceeaşi frecvenţă şi la femei; infarctul miocardic (IMA) este de 10 ori mai frecvent decât la nediabetici. La 10-20% din pacienţii cu IM depistarea acestuia este întâmplătoare, prin ECG, ei nesimţind durerea, datorită unei neuropatii severe a plexului cardiac; durata supravieţuirii după IMA este mai limitată în diabet, rata mortalităţii atingând 25% în primul an după infarct.

Moartea subită este mult mai frecventă în diabet şi se datorează unui IMA atipic, tulburărilor de ritm precipitate de ischemie, neuropatie, miocardopatie diabetică. În IMA apare dezechilibrarea metabolică, impunând insulinoterapie şi monitorizare a glicemiei. În Honolulu Heart Programme, la necropsie, 91% dintre subiecţii consideraţi a avea coronare indemne au fost găsiţi cu leziuni severe pe cel puţin un trunchi coronarian[6].

Tratament: by pass-ul pare să dea rezultate mai bune decât angioplastia[2, 6].

Arteriopatia membrelor inferioare

Apare la 20-40% din pacienţii cu DZ, de 2 ori mai frecvent la pacienţii cu DZ; claudicaţia intermitentă lipseşte adeseori, datorită neuropatiei; macroangiopatia se însoţeşte de leziuni în vasele mai mici şi arteriole, de mediocalcoză (calcificarea evidentă a pereţilor arterei pedioase şi a altor artere mai mari)[2, 6].

Stadializare: stadiul 1 – asimptomatic; stadiul 2 - claudicaţie intermitentă; stadiul 3 - durere de decubit; stadiul 4 - apariţia necrozei. Când neuropatia diabetică este severă, cu analgezie, se poate depista arteriopatia direct în stadiul 4, stadiile 2 şi 3 fiind asimptomatice.

Gangrena diabetică

50-80% din amputaţii ar putea fi evitate, dacă pacientul cu DZ şi-ar controla zilnic picioarele, dacă bolnavii cu neuropatie hipoalgică ar fi preveniţi de medicul lor că datorită lipsei durerii se pot expune la riscul de a nu simţi chiar leziuni avansate, dacă aceşti bolnavi ar fi instruiţi să prevină apariţia acestor leziuni sau când au apărut, să consulte de urgenţă medicul; există trei cauze importante ce participă în apariţia şi evoluţia gangrenei diabetice: neuropatia diabetică, factorul vascular, factorul infecţios. Diferenţele dintre gangrena neuropată şi arteriopată sunt prezentate în tabelul 17.2.

Tabelul 17.2. Particularităţi ale gangrenei diabetice, în funcţie de etiologie (modificat după[2])

Gangrena arteriopată	Gangrena neuropată
Puls arterial absent	Puls arterial prezent
Tegumente palide sau cianotice, cu temperatură scăzută	Edeme, turgescenţă venoasă, tegumente cianotice, cu temperatură normală sau crescută
Leziuni intens dureroase, variabile ca extensie	Leziuni nedureroase, uneori profunde, adesea în zone de hiperkeratoză
Gangrenă uscată sau umedă	Gangrenă umedă sau uscată
Sensibilitate normală sau diminuată	Hipoestezie tactilă, termică, dureroasă, vibratorie
Unghii îngroşate, picioare efilate, lipsa deformărilor osoase	Deformări ale piciorului şi degetelor, cu zone hipertrofice
ROT normale de obicei	ROT abolite
Tratament medicamentos fără rezultate, de obicei	Răspunde favorabil la tratament medicamentos instituit precoce, dacă nu au apărut leziunile osoase.

Date paraclinice

- radiografia abdominală - poate vizualiza calcificarea vaselor mari;
- radiografia de picior: leziuni osoase/calcificări arteriale;
- ultrasonografia Doppler;
- arteriografia: precizează sediul şi gradul obstrucţiei;
- indicele gleznă/braţ <0,9 – ajută la diagnosticarea precoce a bolii.

Tratament: chirurgia de revascularizare este mai puţin eficientă în diabet, de aceea se ajunge la chirurgie neconservatoare (amputaţii) chiar şi atunci când leziunile sunt la nivelul degetelor[6].

Boala vasculară a trunchiurilor supraaortice

Este mai frecventă de 3 ori decât la nediabetici. Manifestări: lacunarism cerebral, accidente vasculare cerebrale ischemice în general, frecvente la vârste tinere, mai frecvent la femei. Hemoragia cerebrală este mai rară la pacienţii cu DZ, dar cu evoluţie mai severă.

Explorări: CT, IRM, ecografie Doppler şi arteriografie ca ultima intenţie[6].

Manifestări cutanate şi buco-linguale în diabet

După 20 de ani de evoluţie a DZ, peste 70% din bolnavi prezintă manifestări cutanate datorate atât tulburărilor metabolice, cât şi scăderii rezistenţei la infecţii a pacienţilor: piele ceroasă, necrobioză lipoidică, granulom inelar, sclerodermie diabetică, ulcere trofice, durinoame, leziuni de grataj post alergie la medicamente, lipodistrofie atrofică şi hipertrofică; xantelasme papuloase eruptive, leziuni ale porfiriei cutanate tardive, hiperpigmentare cutanată în cadrul hemocromatozei asociate; rubeoza facială, vitiligo, *Achantozis nigricans*, parodontopatie, abcese dentare, lichen plan bucal.

Leziuni hepatice în DZ

Hepatosteatoza sau "hepatopatia dismetabolică", sindromul Mauriac, steatonecroza hepatică: predominent la femei obeze, cu DLP, DZ tip 2.

Modificări osteo-articulare în DZ

Tulburări tendino-musculare: Osteoartropatia diabetică sau "piciorul Charcot" sau "piciorul neuropatic": o complicaţie a complicaţiilor; apare la 1% din pacienţii cu DZ, după o lungă perioadă de evoluţie a DZ, la bolnavii cu neuropatie somatică şi viscerală, cu microangiopatie, cu afectare osteo-articulară, musculară, cutanată. Piciorul este deformat, scurtat, cu prăbuşirea bolţii plantare, care duce la apariţia unor zone de presiune crescută, ce măresc riscul ulcerelor trofice. Pulsul este de obicei palpabil, dar apar tulburări ale sensibilităţii tactile, termice, dureroase, vibratorii. Debutul poate fi insidios sau acut, uneori după un traumatism, când apare edem, eritem nedureros la nivelul piciorului, urmate fie de retrocedare, fie de agravare, cu instalarea osteoporozei, adesea cu aspect geodic, fracturi, calus vicios, periostoze, calcificări de părţi moi; boala Dupuytren, ce afectează obişnuit tendoanele flexorilor degetelor 3, 4 şi 5; capsulita adezivă a umărului se manifestă prin dureri şi limitarea mişcărilor umărului, datorită îngroşării capsulei articulare, care blochează capul humeral. Examenul tomodensitometric evidenţiază depuneri de calciu în capsula articulară şi osteoporoză generalizată sau parcelară a humerusului; sindromul umăr-mână adaugă celui precedent tulburări vasomotorii şi tumefierea dureroasă a mâinii. După câteva săptămâni apare atrofia pielii din zonele afectate; sindromul de tunel carpian se manifestă prin dureri la nivelul mâinii şi parestezii la nivelul degetelor II-IV. Se datorează unui proces inflamator la nivelul

carpienelor, cu blocarea nervului median; cheiroartropatia sau limitarea mişcărilor mâinii apare la aproximativ 25% din pacienţi.

Tulburări osoase: osteopenia - se datorează glicozilării proteinelor osoase (colagen în cea mai mare parte) şi antrenării pierderii urinare de calciu; osteoliza inflamatorie poate să apară la pacienţii cu gangrenă. Ea se suprapune adeseori peste osteoporoza ce apare în neuropatia diabetică, când afectează extremitatea distală a metatarsienelor şi falangelor, cu asociere de eritem dureros al pielii din zonă. Pot apărea fracturi spontane în aceste zone; osteoliza migratorie a şoldului şi genunchiului pot, de asemenea, să apară.

Tratamentul diabetului zaharat

Controlul glicemic (ţinte individualizate în funcţie de durata bolii, vârstă şi speranţa de viaţă, comorbidităţi, complicaţii micro- şi macrovasculare, nerecunoaşterea hipoglicemiei, consideraţii individuale) (tabelul 17.3).

Tabelul 17.3. Ţinte terapeutice în diabetul zaharat (modificat după[1, 2])

Categorii	Glicemie preprandială	Glicemie postprandială	A1c	Observaţii
Adulţi şi femei în afara sarcinii	70-130 mg/dl	<180 mg/dl (1-2 ore)	<7% <6,5 %	- pacienţi cu durată a bolii scurtă, speranţă lungă de viaţă şi fără patologie vasculară semnificativă; - pacienţi cu durată mare a bolii, complicaţii micro- şi macroangiopate avansate, speranţă de viaţă redusă, hipoglicemii severe
Diabet gestaţional	<95 mg/dl	<140 mg/dl (oră) <120 mg/dl (oră)		
Gravide cu DZ tip 1, 2	60–99 mg/dl	100-129 mg/dl	<6%	
Copii/tineri 0-6 ani 6-12 ani 13-19 ani	100–180 mg/dl 90–180 mg/dl 90–130 mg/dl		<8,5 % <8% <7,5 %	- glicemie înainte de culcare sau pe timpul nopţii: 110-200 mg%, - înainte de culcare sau pe timpul nopţii: 100-180 mg% - înainte de culcare sau pe timpul nopţii: 90-150 mg%

Tratamentul nefarmacologic:

Optimizarea stilului de viaţă (OSV) include un regim alimentar adecvat, combaterea sedentarismului, abandonarea fumatului, scăderea consumului de alcool, reducerea ingestiei de sare, combaterea stresului psihic[2, 6, 8-10].

Nutriţia medical-terapeutică presupune: un necesar caloric adaptat la greutatea fiziologică şi consumul energetic; un raport al principiilor nutritive apropiat de cel normal: 50-55% hidraţi de carbon, 25-30% lipide (cu reducerea lipidelor saturate sub 7% din totalul caloric şi reducerea ingestiei de acizi graşi trans) şi 15-20% proteine (din care 50% sunt de origine animală); consumul de alimente cu hidraţi de carbon în cantitate redusă sau cu indice glicemic redus; ingestia fibrelor alimentare la o medie de 14 g fibre la 1000 calorii; ritmicitatea meselor se adaptează la terapia hipoglicemian-

tă, în general 5 prize alimentare/zi;[2, 9] pacientul va fi instruit să evalueze cantitatea de glucide din alimente: paste, orez, griş, cartofi gătite (20% glucide); pâine (50% glucide), mere, portocale (10% glucide); lapte, iaurt, caş, urdă (4% glucide) etc.

Exerciţiul fizic sistematic (150 min/săptămână) favorizează scăderea ponderală, ameliorează insulinorezistenţa şi controlul metabolic şi riscul cardiovascular. Intensitatea exerciţiului fizic este individualizată în funcţie de prezenţa complicaţiilor[1, 2]. Pacienţii vor fi instruiţi ca, în caz de exerciţiu fizic neplanificat, să ingere suplimentar glucide[6].

Tratamentul farmacologic

a) Medicamente antihiperglicemiante orale şi injectabile noninsulinice[2, 9]

- **biguanidele** (BG) (metformin) reprezintă prima opţiune terapeutică în DZ tip2, datorită efectelor de reducere a insulinorezistenţei periferice, reducere a producţiei hepatice de glucoză şi reducere a lipotoxicităţii; doza de metformin este de 1000-3000 mg/zi, în monoterapie sau asociat cu celelalte clase;
- **sulfonilureicele** (SU) (glibenclamid, glipizid, gliclazid, glimepirid, gliquidonă) îşi exercită efectul hipoglicemiant prin mecanisme pancreatice (creşterea secreţiei de insulină) şi extrapancreatice (creşterea sensibilităţii periferice la insulină, reducerea producţiei hepatice de glucoză);
- **metiglinidele** (MG) (repaglinidă, nateglinidă) au mecanism de acţiune similar cu sulfonilureicele, cu durată mai scurtă, fiind utilizate pentru corectarea hiperglicemiei postprandiale;
- **tiazolidindionele** (TZD) (pioglitazonă) reprezintă agonişti PPAR-gama şi acţionează prin ameliorarea sensibilităţii la insulină la nivelul ficatului, ţesutului adipos şi ţesutului muscular;
- **inhibitorii alfa-glucozidazei** (IAG) (acarboză, miglitol) acţionează prin reducerea scindării oligozaharidelor la nivelul enterocitelor, cu reducerea absorbţiei acestora şi scăderea glicemiei postprandiale;
- **incretinmimeticele** (IM) includ inhibitorii dipeptidil-peptidazei-4 (sitagliptin, saxagliptină, vildagliptin, linagliptin) şi analogii receptorului GLP-1 (exenatid, liraglutid – administraţi injectabil). Efectele hipoglicemiante se datorează ameliorării secreţiei de insulină, dependentă de glucoză, reducerii apoptozei beta-celulare, reducerii sintezei de glucagon, diminuării senzaţiei de foame, reducerii golirii gastrice etc.

Algoritmul terapeutic este centrat pe pacient, ţinând cont de stadiul bolii, ţintele terapeutice şi efectele secundare; monoterapie: metformin (dacă OSV nu este suficientă); dublă terapie: BG + SU, sau BG + TZD, sau BG + IM, sau BG + insulină bazală; triplă terapie: BG + SU + TZD sau IA, sau insulină[2, 8].

b) Insulinoterapia

Indicaţiile insulinoterapiei[1, 11]

• DZ tip 1 – insulina este, până în prezent, singurul medicament care asigură supravieţuirea

• DZ tip 2 în cazul:

- Eşecului terapiei cu antidiabetice neinsulinice în doze maxime tolerate;
- Contraindicaţiilor antidiabeticelor neinsulinice (afectare hepatică, renală etc.);
- Toleranţei reduse a antidiabeticelor neinsulinice, datorată reacţiilor adverse ale acestora;
- Episoade de stres metabolic acut (infecţii, abdomen acut, infarct miocardic, AVC etc.), pre -, intra - şi postoperator – necesar tranzitoriu de insulină;

- Complicaţiilor acute ale DZ (cetoacidoza diabetică, starea hiperglicemică hiperosmolară);
- Sarcina şi lactaţia;
- DZ gestaţional.

Tipuri de insuline şi farmacocinetica insulinelor (tabelul 17.4, figura 17.2)

- **Insuline prandiale** sunt reprezentate de analogii de insulină cu acţiune rapidă şi de insulinele cu durată scurtă de acţiune (regular). Se pot administra subcutanat şi sunt singurele care se pot administra intravenos, intramuscular şi în pompele de insulină. Farmacocinetica analogilor rapizi de insulină (debut al acţiunii mai rapid, momentul de acţiune maximă mai precoce, durată de acţiune totală efectivă mai redusă, comparativ cu insulinele umane cu durata scurtă de acţiune) implică o flexibilitate mai mare a tratamentului, un risc mai mic de hiperglicemie postprandială precoce şi de hipoglicemie postprandială tardivă.

Tabelul 17.4. Tipuri de insuline şi farmacocinetica insulinelor (modificat după[11,12])

Tipuri de insulină	Debut acţiune la	Acţiune maximă la	Durată acţiune
Insuline prandiale			
Analogi de insuline cu acţiune rapidă: Lispro, Aspart, Glulisine	10-15 min	1-1,5 ore	3-5 ore
Insuline cu acţiune scurtă: Humulin R, Actrapid, Insuman Rapid	30-60 min	2-3 ore	6-8 ore
Insuline bazale			
Analogi de insuline cu acţiune lungă: Glargine, Detemir	2-4 ore	-	16-24 ore
Insuline cu acţiune intermediară: Humulin N, Insulatard, Insuman Bazal	1-3 ore	5-8 ore	14-18 ore
Insuline premixate			
Analogi de insuline premixate	10-15 min	1-1,5 h/5-8 ore	14-18 ore
Insuline premixate umane	30-60 min	2-3 h/5-8 ore	14-18 ore

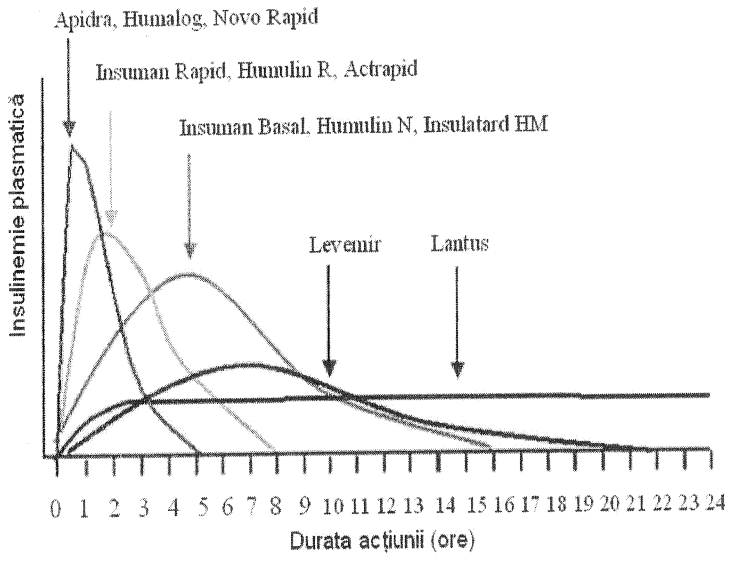
Apidra, Humalog, Novo Rapid
Insuman Rapid, Humulin R, Actrapid
Insuman Basal, Humulin N, Insulatard HM
Levemir
Lantus
Insulinemie plasmatică
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24
Durata acţiunii (ore)

Figura 17.2. Farmacodinamica insulinelor (modificat după[13])

• **Insuline bazale** sunt reprezentate de insulinele cu durată intermediară (NPH; Neutral Protamine Hagedorn) şi analogii cu durată lungă de acţiune. Insulinele NPH au, comparativ cu analogii cu durată lungă de acţiune, risc mai mare de hipoglicemii nocturne datorat "vârfului" de acţiune al acestora, risc de hiperglicemie matinală datorat duratei reduse de acţiune şi reproductibilitate mai mică a efectului între diferite zile, la acelaşi pacient, datorită variabilităţii crescute a insulinelor NPH.

• **Amestecuri de insulină** se realizează între insuline prandiale şi bazale, în funcţie de compatibilitatea pH-ului acestora. Amestecurile de insuline se pot face în seringă, imediat înaintea administrării, sau există forme „premixate" de insuline. Formele premixate conţin, în proporţii variabile (25/75, 30/70, 50/50), insulină cu durată scurtă de acţiune sau analogi rapizi de insulină şi insulină NPH.

Scheme de insulinoterapie

• **Regimurile intensive de insulinoterapie** constau în injecţii multiple (≥3 injecţii/zi) de insuline prandiale şi bazală. Terapia bazal-bolus şi perfuzia subcutanată continuă a insulinei prin pompa de insulină reprezintă tipuri de regimuri intensive de insulinoterapie. Aceste regimuri permit o flexibilitate crescută a orarului meselor, ajustarea continuă a dozelor de insulină în funcţie de glicemii, de cantitatea de glucide ingerată, de efortul fizic anticipat.

• **Regimurile convenţionale de insulină** constau în administrarea uneia sau a două injecţii de insulină pe zi. Se optează, în general, pentru insuline premixate. Aceste regimuri nu mimează secreţia fiziologică de insulină, impun un orar stabil al meselor, iar ajustarea dozelor de insulină se face numai pe baza glicemiilor din ziua precedentă.

Administrarea insulinei

Zonele recomandate pentru injectarea insulinei sunt: jumătatea inferioară a abdomenului cu excepţia unei zone circulare cu diametrul de 4-5 cm periombilical, feţele anterioare şi laterale ale braţelor şi coapselor, regiunile fesiere superioare.

Complicaţiile tratamentului cu insulină[14-16]

• **Hipoglicemia** la pacienţii cu insulinoterapie poate fi datorată: excesului de insulină prin erori de administrare, efortului fizic neprevăzut, erorilor alimentare etc.

• **Lipodistrofia** poate apărea la locul de injectare a insulinei dacă nu este respectată recomandarea de rotire a locului de administrare a insulinei. La nivelul zonelor de lipohipertrofie este modificată absorbţia insulinei.

• **Creşterea în greutate** poate apărea datorită: reducerii glicozuriei, efectului anabolizant al insulinei, ingestiei excesive de hidraţi de carbon de teama hipoglicemiilor, hipoglicemiilor corectate numai prin ingestie de alimente, fără ajustarea dozelor de medicaţie antidiabetică.

• **Neuropatia senzitivă hiperalgică, edemele, tulburările de refracţie** pot apărea după iniţierea insulinoterapiei datorită variaţiilor bruşte ale glicemiei.

• **Abcese la locul administrării** datorite nerespectării igienei la locul injectării insulinei.

• **Alergia la insulină** poate fi localizată sau generalizată (urticarie, angioedem, şoc anafilactic).

Locul insulinoterapiei în ghiduri

• În **DZ tip 1** insulinoterapia reprezintă singura opţiune terapeutică, alături de optimizarea stilului de viaţă. Se recomandă regimurile intensive de insulinoterapie (≥3 injecţii/zi

sau pompa de insulină)[1]. Administrarea de analogi de insulină s-a asociat cu mai puţine episoade de hipoglicemie pentru aceeaşi scădere a HbA1c, aceştia fiind recomandaţi la pacienţii cu DZ tip 1.

• În **DZ tip 2** insulinoterapia este o opţiune pentru obţinerea şi menţinerea controlului glicemic în DZ tip 2, având în vedere existenţa disfuncţiei precoce a celulelor beta şi reducerea semnificativă a masei celulelor beta în istoria naturală a DZ tip 2, precum şi caracterul progresiv al acestor modificări fiziopatologice. Insulinoterapia se recomandă la pacienţii cu DZ tip 2 nou diagnosticat care au simptome semnificative, sugestive pentru diabet şi/sau valori crescute ale glicemiei (ex. >300–350 mg/dl) sau HbA1c (ex. 10,0–12,0%)[1, 8]. Insulina este recomandată şi în cazul în care prin monoterapie sau terapie combinată cu alte antidiabetice în doze maxime tolerate nu se obţine sau menţine valoarea ţintă a HbA1c timp de 3-6 luni[1].

Controlul factorilor de risc asociaţi (DLP, HTA etc.) prin măsuri specifice.

Profilaxia primară a DZ tip 2 vizează identificarea şi combaterea factorilor de risc (obezitate, sedentarism, istoric familial, prezenţa patologiei cardiovasculare, diabet gestaţional anterior, anomalii glicemice prediabetice etc.). **Nu există măsuri specifice pentru DZ tip 1.**

Profilaxia secundară vizează prevenirea instalării şi progresiei complicaţiilor cronice prin controlul metabolic şi al altor anomalii (DLP, status procoagulant, sindrom inflamator infraclinic, etc.).

Bibliografie

1. ADA. Position Statement. Standards of Medical Care in Diabetes - 2013. Diabetes Care 2013; 36 (1): S11- S66.
2. Moţa M., Popa S. Diabetul zaharat. În: Moţa M., Dincă M. (editori): Patologia Nutriţională Metabolică. Ed. Medicală Universitară Craiova 2010; p:147-251.
3. Standards of Medical Care in Diabetes, 2012. Diabetes Care 2012; 35, Suppl 1: S11-S49
4. AACE Diabetes Care Plan Guideline. Endocr Pract 2011;17, Suppl 2: 14-38.
5. Ionescu Târgovişte C, Botea Veronica. Diabetul zaharat: definiţie şi clasificare. În: Şerban V. (sub red.): Tratat român de Boli metabolice. Vol 1. Ed. Brumar, Timişoara 2010; p: 68-77.
6. Complicaţii şi boli asociate diabetului zaharat. În: Şerban V. (sub red.): Tratat român de Boli metabolice. Vol. 2, Ed. Brumar, Timişoara 2010; p: 21-189.
7. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney internat 2013; 3(1): 63-90.
8. Karila L. (sub red.). Book des ECN. Ed Medicală Universitară Iuliu Haţieganu, Cluj-Napoca 201; p: 1231-1255.
9. Inzucchi SE Bergenstal RM, et al. American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Diabetes Care 2012; 35: 1364-1379.
10. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM et al. Macronutrients, food groups and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. Diabetes Care 2012; 35: 434-445.
11. Cheng AYY, Zinman B. Principles of Insulin Therapy. In: Kahn CR (editor), Joslin's Diabetes Mellitus 2005: 659-670.
12. Vereşiu I.A. Insulina şi analogii de insulină. În: M Hâncu N, Roman G., Vereşiu IA (sub red.): Farmacoterapia diabetului zaharat. Ediţia a II-a. Ed. Echinox Cluj-Napoca, 2005; p:28-61.